

한국인 쯔쯔가무시병 환자에서 사이토카인 유전자의 다양성 조사

장우임¹ · 김수연² · 위성현¹ · 김태규²
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 미생물학교실²

Investigation of Cytokine Gene Polymorphisms in Korean Patients with Scrub Typhus

U-Im Chang¹, Su-Yeon Kim², Seong-Heon Wie¹ and
Tae-gyu Kim²

Background: Scrub typhus is caused by *Orientia tsutsugamushi* and can become severe and potentially life-threatening. It is suggested that specific host factors can modify the host response during *O. tsutsugamushi* infection. It is known that susceptibility and outcome of infectious disease are associated with genetic polymorphisms of some cytokines.

Materials and Methods: Peripheral blood of 144 patients who were diagnosed with scrub typhus and of 311 unrelated healthy subjects were collected. A diagnosis of scrub typhus was made upon demonstration of a fourfold rise in antibody titer to *O. tsutsugamushi* in paired serum specimens in an indirect immunofluorescent (IFA) test. Genomic DNAs were extracted from peripheral mononuclear cells and genotypings for IL-1 (-511C/T), IL-1 β (+3953T/C), IL-2 (-330T/G), IL-4 (-590C/T), IL-4R(-1902G/A), IL-10 (-1082G/A), IL-10 (-819C/T), TNF- α (-238G/A) and TNF- α (-308G/A) were performed simultaneously using PCR-SSP (sequence specific polymorphisms) assay.

Results: The frequency of IL-1 (-511T/T) (OR=0.53, $P<0.01$) and IL-2 (-330T/T) (OR=0.56, $P<0.01$) were significantly decreased, but that of IL-2(-330G/G) (OR=4.49, $P<0.01$) was increased, in the scrub typhus patients compared to the healthy controls. And, there were no statistically significant differences in the genetic polymorphisms of IL-4 (-590C/T), IL-4R α (-1902G/A), IL-10 (-1082G/A), IL-10 (-819C/T), TNF- α (-238G/A), TNF- α (-308G/A) genes, in the scrub typhus patients compared to the unrelated healthy controls.

Conclusions: Cytokine polymorphisms in the IL-1 (-511T/T) and the IL-2 genes may influence the host response to *O. tsutsugamushi*.

Key Words: Scrub typhus, Cytokine, Gene, Polymorphism

Departments of Internal Medicine¹ and Microbiology²,
College of Medicine, The Catholic University of Korea,
Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: November 30, 2009

Accepted: December 7, 2009

Corresponding Author: Tae-gyu Kim, M.D., Ph.D.

Department of Microbiology and Catholic Hemopoietic Stem Cell Bank, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-7341, Fax: +82-2-594-7355

E-mail: kimtg@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

서론

쯔쯔가무시병은 사람이 털진드기의 유충에 물리면서 *Orientia tsutsugamushi*에 감염되어 발생하며 발열, 발진, 두통, 가피 형성 및 림프절병증 등의 임상양상을 특징으로 한다. *O. tsutsugamushi*가 인체내에 침입한 후 쯔쯔가무시병으로 발병하는 과정에서 T세포매개면역이 중요한 역할을 한다고 보고되어 있다(1, 2). *O. tsutsugamushi*가 세균성 병원체를 탐식하여 죽일 수 있는 대식세포 내에서 생존하고 증식하기 위해서는 대식세포에서 T세포로의 항원 전달이나 T세포 활성화 등의 여러 숙주 면역기능을 회피해야한다. 즉 쯔쯔가무시병의 발병에는 *O. tsutsugamushi*의 독력 외에도 숙주 면역기능의 장애나 저하가 중요한 영향을 미칠 수 있으며 T 세포 활성을 조절하는 인자인 사이토카인이 쯔쯔가무시병의 발생에 영향을 미칠 것으로 예상할 수 있다(3, 4).

최근 감염성 질환의 감수성이나 예후에 일부 사이토카인 유전자의 다양성이 매우 밀접하게 연관되어 있음이 알려져 있다. 예를 들면 interleukin 10 (IL-10) 유전자 다양성이 결핵 발병의 위험성이나 호흡기 세포 융합 바이러스 감염증의 중증도와 관련되어 있다고 보고되어 있다(5-7).

쯔쯔가무시병 환자에서 혈중 사이토카인 농도가 임상 증상의 발현과 관련되어 있고 숙주의 면역 기능이 발병에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있어(1, 3, 8, 9), *O. tsutsugamushi* 감염에 대한 감수성과 사이토카인 유전자 다양성과의 연관성을 확인하는 것이 매우 중요하다. 이에 저자들은 쯔쯔가무시병 환자와 정상 대조군에서 IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-4R, IL-10 및 tumor necrosis factor (TNF)- α 유전자의 다양성을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2001년 9월부터 2004년 11월까지 가톨릭대학교 수원 성빈센트병원

에서 쯔쯔가무시병으로 진단되어 입원치료를 받았던 144명과 정상 대조군 311명을 대상으로 하였다. 환자들의 평균 연령은 61세(30-88세)였고 여성이 94명, 남성이 50명이었다. 쯔쯔가무시병의 진단을 위해 간접면역형광법으로 혈청의 항체를 측정하였으며 추적 검사에서 항체가가 4배 이상 상승한 경우를 쯔쯔가무시병으로 확진하였다.

2. DNA 분리 및 사이토카인 유전자형 검사

Heparin 튜브에 담긴 말초혈액에서 DNA 분리를 위해 Qiagen DNA blood mini kit를 사용하여 genomic DNA를 분리하였다.

환자와 대조군에서 분리된 DNA에서 PCR-SSP (Sequence specific polymorphism) 방법을 이용하여 IL-1-889(T/C), IL-1-511(C/T), IL-2-330(T/G), IL-4-590(C/T), IL-4R α -1902(G/A), IL-10-1082(G/A), IL-10-819(C/T), TNF- α -238(G/A) 및 TNF- α -308(G/A)에 대한 유전자형을 검사하였으며 중합효소연쇄반응의 시발체는 3'말단의 염기치환에 의해 특이한 시발체를 디자인하였다. 각 유전자 다양성을 분석하기 위해 사용된 각각의 시발체 염기서열은 다음과 같다(Table 1). 중합연쇄반응은 총 부피 10 μ L로 실시하였는데, 각 조성은 TDMH (10 \times buffer, 25 mM MgCl₂, 25 mM dNTPs), 특이적 시발체, 내부 시발체, DNA 200 ng, Taq DNA polymerase 1 unit (5 U/ μ L; Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim, German)을 혼합하였다. 혼합 후, My CyclerTM thermocycler (Bio-Rad, CA, USA)를 사용하여 다음과 같은 온도 조건에서 실시하였다; 96 $^{\circ}$ C에서 1분간 1회, 96 $^{\circ}$ C에서 25초, 70 $^{\circ}$ C에서 45초, 72 $^{\circ}$ C에서 45초를 5회 실시하고 다시 96 $^{\circ}$ C에서 25초, 65 $^{\circ}$ C에서 45초, 72 $^{\circ}$ C에서 30초를 21회, 96 $^{\circ}$ C에서 25초, 55 $^{\circ}$ C에서 60초, 72 $^{\circ}$ C에서 120초를 8회 실시하였다. 증폭된 중합연쇄반응 생성물을 cybergreen이 혼합된 loading 염색시약과 혼합한 후 1.5% agarose gel에서 전기영동 (150V, 20분)을 한 뒤 Gel document system (Biorad, CA, USA)에서 특이 band를 확인하였다(Fig. 1).

Table 1. PCR Primer Sequences for Genotypings in Cytokine Genes

Gene	Allele	Sense primer	Conc (μ M)	Antisense primer	Conc (μ M)	bp
IL-1 -511	-511C	TAG CCC TCT ACC AAG GAC CA	0.2	CTTTAATAATAGTAACCAAGGCAACAC	0.5	216
	-511T	TAG CCC TCT ACC AAG GAC CA	0.2	CTTTAATAATAGTAACCAAGGCAACAT	0.5	
IL-1 +3953	+3953T	CCT CGT TAT CCC ATG TGT CA	3.4	CAT TGT CAC CAG AGG TTC GT	3.4	336
	+3953C	CCT CGT TAT CCC ATG TGT CG	6.4	CAT TGT CAC CAG AGG TTC GT	3.4	
IL-2-330	-330T	ATG CTA TTC ACA TGT TCA GTG TAG TTT TAT	3.4	TGG AAT TTC TTT AAA CCC CCA AAG A	3.4	215
	-330G	ATG CTA TTC ACA TGT TCA GTG TAG TTT TAG	3.4	TGG AAT TTC TTT AAA CCC CCA AAG A	3.4	
IL-4	-590C	ACA CTA AAC TTG GGA GAA CAT TGT C	8	CAT AGA AGG GAG AGG CCA CAG GTG	12	246
	-590T	ACA CTA AAC TTG GGA GAA CAT TGT T	12	CAT AGA AGG GAG AGG CCA CAG GTG	15	
IL-4R α	+1902G	AGT CAC CGT GTC CCA GAG AGC TGG	1.7	TCC ACC GCA TGT ACA AAC TCC C	1.7	228
	+1902A	AGT CAC CGT GTC CCA GAG AGC TGG	1.7	TCC ACC GCA TGT ACA AAC TCC T	1.7	
IL-10	-1082G	CTA CTA AGG CTT CTT TGG GAG	1.7	CAG TGC CAA CTG AGA ATT TGG	3.4	258
	-1082A	ACT ACT AAG GCT TCT TTG GGA A	1.7	CAG TGC CAA CTG AGA ATT TGG	3.4	
	-819C	CCC TTG TAC AGG TGA TGT AAC	1.7	AGG ATG TGT TCC AGG CTC CT	3.4	233
	-819A	ACC CTT GTA CAG GTG ATG TAA T	1.7	AGG ATG TGT TCC AGG CTC CT	3.4	
	-308G	ATA GGT TTT GAG GGG CAT GG	7	TCC TCT GCT GTC CTT GCT GA	12	363
TNF	-308A	ATA GGT TTT GAG GGG CAT GA	5	TCC TCT GCT GTC CTT GCT GA	5	
	-238G	AGA CCC CCC TCG GAA TCG	10	GTG CCA ACA ACT GCC TTT ATA TGT C	10	250
	-238A	AGA CCC CCC TCG GAA TCA	10	GTG CCA ACA ACT GCC TTT ATA TGT C	10	

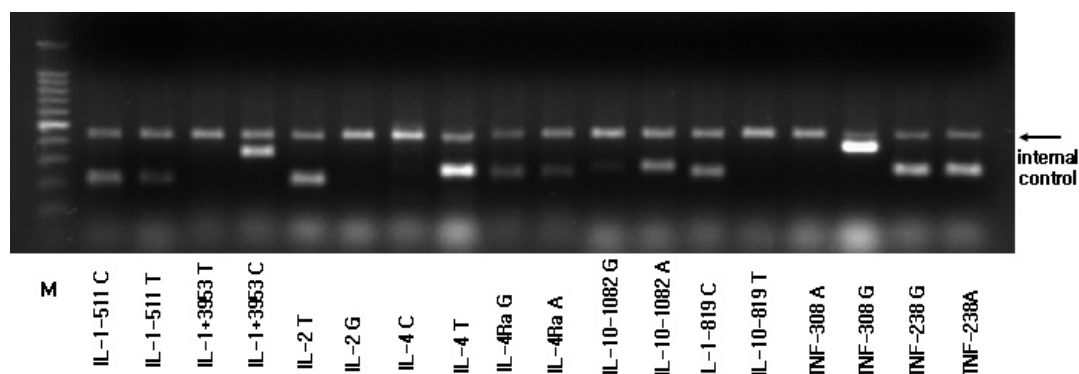


Figure 1. Results of PCR-SSP (Sequence specific polymorphism) for Cytokine Polymorphisms. M, indicate DNA size marker; internal control, 440 bp.

3. 통계 및 자료 분석

쯔쯔가무시병 환자와 대조군의 검사결과에서 $P < 0.05$ 이하일 경우 통계적 유의성을 부여하였다. 통계적 유의성은 two by two table에 의해 chi-square 검정과 Fisher exact 검정에 의해 실시하였고 odds ratio와 CI(confidence interval)값을 계산하였다.

결 과

항체 검사에 의해 쯔쯔가무시병으로 확진된 144명 중에서 여자가 94명으로 여자 환자가 많았으며 연령 분포는 30세에서 88세까지 다양하였고 평균 연령은 61.6세였다. 총 144명의 쯔쯔가무시병 환자와 정상 대조군 311명에서 IL-1 β -511(C/T), IL-1 β +3953(T/C), IL-2-330(T/G), IL-4-590(C/T), IL-4R-1902(G/A), IL-10-819(C/T), IL-10-1082(G/A), TNF- α -238(G/A), TNF- α -308(A/G) 부위의 단일 유전자 다형성을 확인하였다.

1. IL-1 β -511과 IL-1 β +3953 부위의 다양성 비교

환자군과 정상 대조군을 비교하였을 때 환자군에서 IL-1 β -511T/T 대립유전자(환자 vs. 정상인; 22.2% vs. 35.1%, OR=0.53, 0.34<OR<0.84, $P(0.006)$)의 빈도가 유의하게 낮았다. IL-1 β +3953의 다양성 조사에서 IL-1+3953*T 대립유전자를 대조군과 비교하였을 때 쯔쯔가무시병 환자에서의 빈도가 대조군에 비해 빈도가 낮은 것을 확인하였지만 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(환자 vs. 정상인; 2.08% vs. 4.66%)(Table 2).

2. IL-2-330 부위의 다양성 비교

환자군에서 IL-2-330G/G 유전형(환자 vs. 정상인; 15.28% vs. 3.90%, OR=4.49, 2.16<OR<9.36, $P(0.001)$)의 빈도를 대조군과 비교하였을 때 유의하게 높았다(Table 3). 또한 IL-2-330T/T 유전형의 빈도를 대조군과 비교하였을 때 유의하게 낮음을 확인하였다(환자 vs. 정상인; 41.67% vs. 56.30%, OR=0.56, 0.37<OR<0.83, $P(0.004)$).

3. IL-4-590과 IL-4R α -1902 부위의 다양성 비교

Th2 군의 사이토카인인 IL-4의 다양성에 대해 환자군과 정상 대조

Table 2. Comparison of the IL-1 β -511, IL-1 β +3953 Polymorphism between Scrub Typhus Patients and Normal Controls in Korean Population

Cytokine gene	Genotypes	Scrub typhus (n=144)	%	Normal (n=311)	%	P	OR
IL-1-511							
Genotype	CC	36	25.00	61	19.60	0.006	0.53
	CT	76	52.78	141	45.30		
	TT	32	22.22	109	35.10		
Carriage	C	112	77.78	202	64.95	ns	
	T	108	75.00	250	80.39		
Allele	C	148	51.39	263	42.28	ns	
	T	140	48.61	359	57.72		
IL-1+3953							
Genotype	TT	0	0.00	3	0.96	ns	
	TC	6	4.17	23	7.40		
	CC	138	95.83	285	91.64		
Carriage	T	6	4.17	26	8.36	ns	
	C	144	100.00	308	99.04		
Allele	T	6	2.08	29	4.66	ns	
	C	282	97.92	593	95.34		

ns, no significant ; OR, odds ratio

Table 3. Comparison of the IL-2-330 Polymorphism between Scrub Typhus Patients and Normal Controls in Korean Population

IL-2	Genotypes	Scrub typhus (n=144)	%	Normal (n=311)	%	P	OR
-330							
Genotype	TT	60	41.67	175	56.27	0.004	0.56
	TG	62	43.05	124	39.87		
	GG	22	15.28	12	3.86		
Carriage	T	122	84.72	299	96.14	<0.001	4.49
	G	84	58.33	136	43.73		
Allele	T	182	63.19	474	76.21	<0.001	0.54
	G	106	36.81	148	23.79		

군을 비교하여 분석하였다. IL-4-590C/C 유전형이 대조군에 비해 빈도가 약간 높은 것을 확인하였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(환자 vs. 정상인; 4.90% vs. 2.30%), IL-4R α -1902의 다양성 빈도에서도

Table 4. Comparison of the IL-4-590 and IL-4R α -1902 Polymorphism between Scrub Typhus Patients and Normal Controls in Korean Population

Cytokine gene	Genotypes	Scrub typhus (n=144)	%	Normal (n=311)	%	<i>P</i>	OR
IL-4							
Genotype	TT	97	67.83	197	63.30	ns	
	CT	39	27.27	107	34.40		
	CC	7	4.90	7	2.30		
Carriage	T	136	95.10	304	97.75		
	C	46	32.17	114	36.66		
Allele	T	233	81.47	501	80.55	ns	
	C	53	18.53	121	19.45		
IL-1+3953							
Genotype	AA	94	65.28	213	68.49	ns	
	GA	44	30.55	86	27.65		
	GG	6	4.17	12	3.86		
Carriage	A	138	95.83	299	96.14		
	G	50	34.72	98	31.51		
Allele	A	232	80.56	512	82.32	ns	
	G	56	19.44	110	17.68		

Table 5. Comparison of the IL-10-819 and IL-10-1082 Polymorphism between Scrub Typhus Patients and Normal Controls in Korean Population

IL-10	Genotypes	Scrub typhus (n=144)	%	Normal (n=311)	%	P
-1082						
Genotype	AA	124	87.32	268	86.17	ns
	GA	18	15.68	40	12.86	
	GG	0	0.00	3	0.97	
Carriage	A	142	100.00	308	99.04	ns
	G	18	15.68	43	13.83	
Allele	A	266	93.66	576	92.60	ns
	G	18	6.34	46	7.40	
-819						
Genotype	CC	12	8.33	30	9.65	ns
	CT	54	37.50	140	45.02	
	TT	78	54.17	141	45.33	
Carriage	C	66	45.83	170	54.66	ns
	T	132	91.67	281	90.35	
Allele	C	78	27.08	200	32.15	ns
	T	210	72.92	422	67.85	
-592						
Genotype	CC	11	8.40	30	9.65	ns
	CA	50	38.17	140	45.02	
	AA	70	53.43	141	45.33	
Carriage	C	61	46.56	170	54.66	ns
	A	120	91.60	281	90.35	
Allele	C	72	27.48	200	32.15	ns
	A	190	72.52	422	67.85	

두 군간에 통계적 차이는 없었다(Table 4).

4. IL-10 부위의 다양성 비교

환자군과 정상 대조군에서 IL-10-1082, IL-10-819, IL-10-592의 다양

Table 6. Comparison of the TNF α -308 and TNF α -238 Polymorphism between Scrub Typhus Patients and Normal Controls in Korean Population

TNF	Genotypes	Scrub typhus (n=144)	%	Normal (n=200)	%	P
TNF-308						
Genotype	AA	3	2.08	3	1.50	ns
	GA	17	11.81	25	12.50	
	GG	124	86.11	172	86.00	
Carriage	A	20	13.89	28	14.00	ns
	G	141	97.92	197	98.50	
Allele	A	23	7.99	31	7.75	ns
	G	265	92.01	369	92.25	
TNF-238						
Genotype	AA	0	0.00	1	0.48	ns
	GA	13	9.03	20	9.57	
	GG	131	90.97	188	89.95	
Carriage	A	13	9.03	21	10.05	ns
	G	144	100.00	208	99.52	
Allele	A	13	4.51	22	5.26	ns
	G	275	95.49	396	94.74	

성을 두 군간에서 비교하였다(Table 5). IL-10-819*T 대립유전자는 대조군보다 환자군에서의 빈도가 낮았지만 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 5).

5. TNF- α -238과 TNF- α -308 부위의 다양성 비교

환자군과 정상 대조군에서 TNF- α -308과 TNF- α -238의 다양성 조사에서는 두 군간에 의미있는 빈도의 차이가 없었다(Table 6).

고찰

쯔쯔가무시병의 병리학적 소견은 국소 부위나 다기관에서 작은 혈관들의 혈관염을 특징으로 하는데 이러한 혈관염의 범위나 정도에 따라 발열 이외에도 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. *O. tsutsugamushi* 감염에 의해 혈관에서 나타나는 병리학적 변화의 기전은 아직 완벽하게 밝혀지지는 않았지만 백혈구가 침투하면서 유발되는 작은 혈관의 내피세포 파괴나 염증 반응에 의한 것으로 생각되고 있다(1). *O. tsutsugamushi*는 많은 세균성 병원체를 탐식하고 파괴할 수 있는 대식세포 내에서 생존하고 증식하는데, 이를 위해서 대식세포에서 T림프구로 *O. tsutsugamushi* 항원을 처리하여 전달하는 등의 면역반응을 회피해야 한다(1, 2). 즉, 쯔쯔가무시병의 발병 과정에서 원인 병원체의 독력뿐만 아니라 숙주 면역반응의 불균형이나 장애가 중요한 요인이 될 수 있는데, 염증성 사이토카인은 획득성 면역에서 중요한 역할을 하는 T림프구의 발달이나 분화에 영향을 미쳐 *O. tsutsugamushi* 감염증의 발병 이전에 작용할 수 있다(1).

사이토카인은 신경계와 면역계 사이에서 세포간 연락을 매개하는 단백질로서 뇌하수체의 체온조절 중추에도 작용하여 체온의 상승이나 하강에 영향을 미치는데 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 는 내인성 발열원으로 작용하고 IL-1 receptor antagonist (IL-1RA)와 IL-10은 해열작용을 한다

(10-12). 또 세균이나 바이러스 감염에 대한 숙주의 면역 반응은 감염 질환의 임상 경과에 영향을 미치므로 감염에 대한 숙주의 저항 기전은 부분적으로는 유전적인 영향을 받고 있다. IL-2, IL-4, IL-10 및 TNF- α 등 여러 사이토카인들의 유전자 다양성이 폐렴구균 감염증에서 패혈증성 쇼크의 발생 여부나 인간면역결핍바이러스 감염자에서 에이즈로의 진행 기간 등에 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다. 예를 들어 TNF- α 촉진자의 -308 위치에서 G→A로의 단일 뉴클레오티드 변화에 의해 조직 손상 후 중증 패혈증 발생 또는 사망 위험성의 증가 등이 알려져 있다(9, 13, 14). 그러므로 IL-1, IL-2, IL-4, IL-4RA, IL-10 및 TNF- α 등 여러 가지 사이토카인이나 그 수용체에 대한 유전자 다형성 연구는 감염성 질환에 대한 환자 개개인의 감수성이나 중증도 예측에 이용될 수 있을 것이다.

이 연구에서 쯔쯔가무시병 환자와 정상 대조군 사이에서 사이토카인 유전자의 다양성을 비교한 결과, 환자군에서 IL-1 β -511T/T 대립유전자의 빈도가 유의하게 낮았고 IL-2-330G/G 대립유전자의 빈도가 유의하게 높았다(Table 1, 2). IL-1은 TNF- α 와 함께 단핵구나 대식세포에서 생산되는 전구 염증성 사이토카인으로 면역조절에서 중요한 역할을 하여 병원체의 제거에 기여하지만 특히 고농도에서는 산화 스트레스, 전신적인 항포식작용, 과중성 혈관내 응고 및 다기관 부전의 발생을 촉진할 수도 있다(15). IL-1 β -511유전자의 다양성은 IL-1 β 의 생산에 영향을 주어 여러 감염성 질환 및 자가면역성 질환과 연관성을 갖는 것으로 보고되어 있는데(16), 본 연구에서는 IL-1 β 를 소량 생산하는 IL-1 β -511T/T 대립유전자가 환자군에서 정상 대조군보다 낮게 나타났고 통계적인 유의성을 보였다. 물론 IL-1 β -511 부위의 다양성만으로 쯔쯔가무시병의 발병기전을 완벽하게 설명할 수는 없다. 그러나 IL-1 β 가 IL-1RA의 과발현이나 IL-10의 항 염증성 효과에 미치는 영향 등을 감안하여 IL-1 β -511의 다양성을 바탕으로 더욱 광범위한 사이토카인 유전자 연구가 진행된다면 쯔쯔가무시병의 병인 연구나 예방법의 개발에 기여할 것이다.

그리고 IL-2를 다량 생산하는 성향의 IL-2-330T/T 대립유전자가 환자군에서 낮게 나타났다. IL-2의 *G 대립유전자는 higher producer이다. IL-2 생산을 촉진하는 *G 대립유전자가 대조군보다 높은 빈도로 증가함을 알 수 있었다. IL-2는 병원체에 대항하는 T림프구나 B림프구 등 면역세포의 증식을 자극하여 숙주의 방어력을 증강시키는데 이러한 IL-2를 다량 생산하는 대립유전자가 환자군에서 감소되어 있다는 점은 향후 위험성이 높은 집단에 대한 예방법 도입이나 백신 개발에서 참고해야 할 것이다.

본 연구에서는 한국인 쯔쯔가무시병 환자에서 주요 사이토카인 유전자들의 다양성을 조사하였으며 IL-1 β -511과 IL-2-330 대립유전자가 한국인 쯔쯔가무시병 환자의 질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 유전적 감수성 인자일 수 있음을 제시하였다.

References

- Seong SY, Choi MS, Kim IS. *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune response. *Microbes Infect* 2001;3:11-21.
- Iwasaki H, Takada N, Nakamura T, Ueda T. Increased levels of macrophage colony-stimulating factor, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha in sera of patients with *Orientia tsutsugamushi* infection. *J Clin Microbiol* 1997;35:3320-2.
- Ollier WE. Cytokine genes and disease susceptibility. *Cytokine* 2004;28:174-8.
- Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock* 2005;24:300-12.
- Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphism in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest* 2003;124:1103-15.
- Shin HD, Park BL, Kim YH, Cheong HS, Lee IH, Park SK. Common interleukin 10 polymorphisms associated with decreased risk of tuberculosis. *Exp Mol Med* 2005;37:128-32.
- Wilson J, Rowlands K, Rockett K, Moore C, Lockhart E, Sharland M, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic variation at the IL 10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:1705-9.
- Sallakci N, Akcurin G, Köksoy S, Kardelen F, Uguz A, Coskun M, Ertug H, Yegin O. TNF-alpha G-308A polymorphism is associated with rheumatic fever and correlates with increased TNF-alpha production. *J Autoimmun* 2005;25:150-4.
- O'Keefe GE, Hybki DL, Munford RS. The G→A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. *J Trauma* 2002;52:817-25.
- Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Front Biosci* 2004;9:1433-49.
- Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, Lagrange PH. TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein(CRP) kinetic values. *Infection* 1994;22:309-15.
- Engel A, Kern WV, Mürdter G, Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994;22:160-4.
- Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, Zabel P, Dalhoff K. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:476-80.
- Smolnikova MV, Kononkov VI. Association of IL2, TNFA, IL4 and IL10 promoter gene polymorphisms with the rate of progression of the HIV infection. *Russ J Immunol* 2002;7:349-56.
- Iwasaki H, Mahara F, Takada N, Fujita H, Ueda T. Fulminant Japanese spotted fever associated with hypercytokinemia. *J Clin Microbiol* 2001;39:2341-3.
- Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:251-5.